

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1944

THÈSE

N°

346

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jeanne CHAINE

Née le 15 novembre 1886, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 9 juin 1944

UN CAS
D'ÉPITHÉLIOMA MAMMAIRE
SPONTANÉ
CHEZ LA SOURIS EN LACTATION

Président : ROGER LEROUX, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1944

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **CHAINED.**

Prénom : Jeanne.

Nom de jeune fille :

Date de la soutenance : 9 juin 1944.

Numéro d'ordre :

2

CHAINED (Jeanne). — Un cas d'épithélioma mammaire spontané chez la souris en lactation. — *Paris, Jouve et Cie, édit., 1944, in-8°, 48 p.*

(*Th. méd. (Et.), Paris, 1944, N°*)

CHAINED (Jeanne). — Un cas d'épithélioma mammaire spontané chez la souris en lactation. — *Paris, Jouve et Cie, édit., 1944, in-8°, 48 p.*

(*Th. méd. (Et.), Paris, 1944, N°*)

3

CHAINED (Jeanne). — Un cas d'épithélioma mammaire spontané chez la souris en lactation. — *Paris, Jouve et Cie, édit., 1944, in-8°, 48 p.*

(*Th. méd. (Et.), Paris, 1944, N°*)

4

CHAINED (Jeanne). — Un cas d'épithélioma mammaire spontané chez la souris en lactation. — *Paris, Jouve et Cie, édit., 1944, in-8°, 48 p.*

(*Th. méd. (Et.), Paris, 1944, N°*)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1944

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jeanne CHAINE

Née le 15 novembre 1886, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 9 juin 1944

UN CAS
D'ÉPITHÉLIOMA MAMMAIRE
SPONTANÉ
CHEZ LA SOURIS EN LACTATION

Président : ROGER LEROUX, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1944

DOYENS HONORAIRES :

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Cunéo, Delbet, Hartman, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Maréchal, Mulon, Ombredanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébilleau, Sézanne, Tanon.

DOYEN..... BAUDOUIN
ASSESSSEUR..... Léon BINET

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	ROUVIÈRE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie.....	GASTINEL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT.
	BROCQ.
Cliniques chirurgicales	CADENAT.
	MONDOR.
	QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.....	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique.....	MATHIEU.
Clinique gynécologique.....	MOCQUOT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants.....	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.....	LÉVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
	CHABROL.
Cliniques médicales.....	FIESSINGER.
	HARVIER.
	LIAN.
Clinique médicale propédeutique.....	P. VALLÉRY-RA
Clinique de Neuro-chirurgie.....	VINCENT (Cl.)
	LANTUÉJOUL.
Cliniques obstétricales.....	LÉVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale.....	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose.....	TROISIER
Clinique urologique.....	FEY.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	N...
Histologie.....	CHAMPY.

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	JUSTIN-BESANÇON
Hygiène et clinique de la première enfance.....	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON.
Médecine légale.....	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale.....	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie expérimentale et comparée.....	BÉNARD (Henri).
Pathologie médicale.....	N...
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale.....	HAZARD.
Physiologie.....	BINET (Léon).
Physique médicale.....	STROËL.
Technique chirurgicale.....	MOULONGUET.
Thérapeutique.....	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), GIROUD (Histoire naturelle), LAFAYE M. (Chimie médicale), LAROCHE G. (Médecine générale), OLIVIER (Anatomie), RICHET (Physiologie), VERNE (Histologie), HALPHEN (O.-R.-L.)

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie.....	CORDIER.		GARCIN.
	N...		DE GENNES.
	DELARUE.		HAGUENAU.
Anatomie pathologique	M ^{lle} GAUTHIER.		LELONG.
	VILLARS	Médecine générale.....	LENÈGRE.
Bactériologie.....	BONNET.		MARCHAL.
Chimie médicale.....	N...		MOLLARET.
	AMELINE		MOUQUIN.
	FÈVRE.		SOULIÉ.
	FUNCK-BRENTANO	Médecine légale.....	DESOILLE.
	MÉNÉGAUX.		DIGONNET.
Chirurgie générale...	PATEL.	Obstétrique.....	LACOMME.
	SICARD.		SUREAU.
	N...		N...
	N...	Ophthalmologie.....	RENARD.
	N...	Oto-rhino-laryngologie.	HALPHEN.
Histologie.....	BULLIARD.	Parasitologie.....	LAVIER.
Hydrologie.....	N...	Parasitologie coloniale.	N...
Hygiène.....	N...	Pathologie expériment.	LEMAIRE.
	BARIÉTY.	Pharmacologie.....	M ^{lle} J. LÉVY
	BERNARD (Ét.).		N...
	BOULIN.		N...
Médecine générale....	BROUET.	Physiologie.....	N...
	CACHERA.	Physiologie médicale...	DESGREZ (H.).
	COSTE.	Thérapeutique.....	TURPIN.
	DELAY.	Urologie.....	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM. BASSET (Chirurgie générale), HUGUENIN (Anatomie pathologique),
LORIER (Obstétrique), PIÉDELIÈVRE (Médecine légale), VAUDESCAL (Obstétrique)

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale...	{ GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.	Clinique médicale....	{ ALAJOUANIN CHEVALLIER. LAROCHE Guy MOREAU.
Clinique obstétricale...	ECALLE.		
Clinique oto-rhino-laryn- gologique.....	N...		

V. — CHARGES DE COURS

	MM.		MM.
Puériculture.....	LELONG.	Stomatologie.....	DECHAUME
Radiologie.....	LEDOUX-LEBARD		

	MM.
Secrétaire de la Faculté.....	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint.....	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef.....	A. HAHN.
Bibliothécaires.....	M ^{lles} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA SOEUR

*En témoignage de ma profonde affection
et de ma vive reconnaissance*

A LA MÉMOIRE DE MON BEAU-FRÈRE

Très affectueusement.

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER LEROUX .

Professeur d'Anatomie pathologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Chevalier de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui a bien voulu me faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR A. LACASSAGNE

Professeur au Collège de France
Directeur scientifique à la Fondation Curie

A MONSIEUR J. TRÉFOUËL

Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine

A MONSIEUR DUJARRIC DE LA RIVIÈRE

Secrétaire général et chef de Service de l'Institut Pasteur
Docteur des Sciences
Officier de la Légion d'honneur
Membre du Conseil supérieur d'Hygiène de France

A MADEMOISELLE GAUTHIER-VILLARS

Professeur agrégé d'Anatomie pathologique
à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse,
en témoignage de notre vive reconnais-
sance.*

A LA MÉMOIRE DE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. HOVELACQUE

Chef des Travaux anatomiques à la Faculté de Médecine de Paris

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI HARTMANN

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNÉO

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LANTUÉJOL

A MESSIEURS LES DOCTEURS

PHILIPPET, F. CAUTRU

UN CAS D'ÉPITHÉLIOMA MAMMAIRE SPONTANÉ CHEZ LA SOURIS EN LACTATION

INTRODUCTION

Dès la fin du xix^e siècle le carcinome mammaire spontané de la souris avait fourni un précieux objet pour l'étude du cancer.

LACASSAGNE, en 1935, a envisagé les différentes influences que l'on pouvait invoquer pour expliquer l'éclosion en séries de tumeurs spontanées dans les élevages : la contagion, l'hérédité, la gravidité et la lactation, les facteurs endocriniens réalisés par la castration, par exemple. En nous inspirant de ces données et en résumant les travaux entrepris sur le cancer de la mamelle chez la souris, nous envisageons plus particulièrement le cas de la lactation.

HISTORIQUE

La fréquence de l'apparition du carcinome mammaire spontané chez la souris dans les élevages incitèrent les bactériologistes à admettre la contagion.

BORREL, en 1903, soulève l'hypothèse d'une origine microbienne des cancers.

En 1906, l'auteur trouve dans l'adénocarcinome mammaire de la souris une filaire microscopique : *muspirea borreli*.

Dans l'élevage important de l'auteur à Strasbourg (6.000 souris) 7 fois la filaire a été signalée au voisinage immédiat ou à l'intérieur même d'un cancer au début.

En 1911, HAALAND ayant observé des changements dans les mamelles des femelles âgées chez lesquelles surviennent des cancers accorde ces modifications précancéreuses une origine inflammatoire probablement secondaire à la présence de nématodes.

Actuellement, les théories microbiennes et parasitaires sont abandonnées. TYZZER, en 1907, MURRAY J. A., en 1911, entreprirent des travaux expérimentaux en évoquant l'influence de l'hérédité pour expliquer l'éclosion en séries de tumeurs spontanées dans les élevages, mais depuis 1913, c'est surtout Maud SLYE

en Amérique et DOBROVOLSKAIA-ZAVADSKIA à l'Institut du Radium qui mirent en évidence le rôle de l'hérédité.

En 1916, LATHROP et LOEB constatent que la castration de souris femelles réduit considérablement le pourcentage de fréquence de ce cancer.

En 1927, CORI reprend les recherches de RATHROP et LOEB, et en pratiquant l'ovariectomie chez des souris femelles, ne voit jamais apparaître d'adénocarcinome de la mamelle.

En 1927-1928, W. J. MURRAY confirmant ces résultats signale qu'ayant réalisé des implantations d'ovaires chez 210 mâles castrés, il a vu se produire des cancers de la mamelle chez sept d'entre eux.

STRONG (1937) envisage l'âge d'apparition de cancer mammaire spontané chez des souris.

ÉTIOLOGIE

Fréquence.

Le carcinome mammaire spontané de la souris est extrêmement fréquent. Chez ce mammifère très sujet au cancer, c'est la plus fréquente des tumeurs. Chez le mâle, elle est exceptionnelle. En analysant les documents fournis par les rapports de Maud SLYE, on trouve un pourcentage très élevé (1929). Le cancer de la mamelle se manifesterait chez la femelle dans 99,4 % des cas rapportés.

En 1931, Mme DOBROVOLSKAIA-ZAVADSKAIA a étudié la fréquence des cancers chez la souris procréée par des mères cancéreuses.

Pour savoir si le cancer se trouve en même quantité chez les souris ayant une origine cancéreuse l'auteur a dressé les tableaux suivants où est relevé le nombre des tumeurs apparues chez la totalité des individus de cinq lignées les unes et les autres de mère cancéreuse et pour au moins deux d'entre elles d'un père également d'origine cancéreuse. Nous n'envisagerons ici que le pourcentage des tumeurs de la mamelle:

Lignée 8 : 77,3 %

Lignée 11 : 62 %

Lignée 12 : 75 %.

Les conditions extrinsèques pour tous ces animaux étant identiques, l'auteur remarque que la fréquence du cancer chez les animaux d'origine cancéreuse est loin d'être uniforme.

Age.

En envisageant l'âge d'apparition de ces cancers mammaires, l'on constate d'après les statistiques de Mine DOBROVOLSKAIA-ZAVADSKAIA (1931) que l'âge moyen auquel se développent spontanément les adénocarcinomes mammaires chez les femelles de la lignée R 3, est d'environ un an.

L'auteur a réuni dans un tableau des données relatives aux femelles appartenant à des lignées de souris provenant de mères cancéreuses. Les périodes d'âge commencent à partir de 6 mois parce qu'il n'y a pas eu de tumeur avant et nous avons aussi dans le tableau trois périodes de 6 mois chacune, la 4^e période comprenant toutes les souris mortes après 2 ans.

Le premier groupe embrasse 315 animaux en 8 lignées. Leur mortalité générale a son maximum (129 cas) à la deuxième période d'âge, c'est-à-dire entre 1 an et 1 an 1/2 elle est au même niveau à la

première et à la 3^e période où la plus vieille souris est morte à 2 ans 10 mois (lignée X). La mortalité absolue par cancer est aussi la plus grande à la deuxième période, mais la proportion des morts par cancer varie autrement que la mortalité générale. Si l'on prend l'adénocarcinome de la mamelle, cette proportion est au maximum entre 6 mois et 1 an, puis elle diminue progressivement (63 et 37 %) pour tomber jusqu'à 3,8 % après 2 ans.

La période de la vie fertile en cancer de la mamelle s'étend ainsi sur 1 an et demi. En définitive, il existe pour l'adénocarcinome de la mamelle chez la souris, un véritable « âge du cancer », une période de vie en dehors de laquelle cette tumeur ne se manifeste que tout à fait exceptionnellement.

Sexe.

Il est reconnu dans tous les élevages de souris que les mâles ne sont presque jamais atteints du cancer de la mamelle, bien qu'appartenant à des familles dont les femelles meurent presque toutes de cette affection.

Les expérimentateurs américains ont tendance à faire dépendre la grande rareté de l'adénocarcinome de la mamelle chez la souris mâle, du défaut d'hormones ovariennes susceptibles de s'exercer sur cette glande au cours de la vie génitale.

A. LACASSAGNE envisage une autre explication, il nous dit :

L'extrême réduction de la mamelle chez la souris mâle ; chez le mâle adulte, on ne découvre pas trace microscopique de tissu mammaire.

Si l'on adopte l'hypothèse génétique, celle de l'existence d'un facteur « cancer » déterminant la fréquence ou l'absence de l'adénocarcinome mammaire dans les lignées de souris, on peut supposer que si les mâles porteurs du gène ne présentent pas ce caractère, c'est parce que privés du substratum anatomique nécessaire à sa manifestation.

Il a été bien établi qu'il est possible de provoquer l'hypertrophie de la mamelle du mâle : par l'injection d'extraits d'ovaire ou de placenta (FELLNER, NEUMANN, CHAMPY) par la greffe ovarienne (STEINACH, ATHIAS, SAND) par des injections de folliculine (LAQUEUR) ?

Toutefois, on n'obtient un degré manifeste que dans les espèces où la glande du mâle a conservé un certain développement : chien, lapin, cobaye. Chez ce dernier animal, on aboutit à la production de colostrum et même à une véritable sécrétion lactée ; mais chez la souris la prolifération des mamelles masculines est relativement faible et d'après les travaux de LACASSAGNE, un seul adénocarcinome fut observé sur dix mâles castrés après 1 an 1/2 d'injections hebdomadaires.

En revanche, on pouvait espérer qu'un traitement institué dès la naissance procurerait l'effet souhaité.

Cet auteur envisage une autre influence pour expliquer l'éclosion en série de tumeurs spontanées dans les élevages.

L'hérédité.

Mme DOBROVLSKAIA-ZAVADSKAIA qui, depuis 1926, a fait des recherches sur l'hérédité de la prédisposition au cancer chez la souris, a été amenée à la formation de plusieurs lignées descendant de mères cancéreuses (adénocarcinome de la mamelle) le taux de cancer varie dans ces lignées de 23,1 à 71,5 et même 79 % ; parallèlement, l'auteur a développé quelques lignées non cancéreuses datant de la même époque (n'y sont compris que des animaux n'ayant pas vécu plus de six mois).

En considérant ensemble ces deux ordres de lignées, on voit que neuf lignées sur onze descendant des progéniteurs non cancéreux ne se sont pas montrés complètement exempts de cancers.

On comprend ainsi toute la difficulté que présente la formation des lignées non cancéreuses, difficulté qui est même beaucoup plus grande que celle de former une lignée riche en cancers. Seul, M. SLYE prétend posséder une lignée homozygote non cancéreuse, les souris de cette lignée étant croisées avec des souris cancéreuses donnent, en première génération, des hybrides qui, eux-mêmes, ne développent jamais de cancer, mais qui peuvent le passer à une partie de leur progéniture.

La difficulté que présente la formation d'une lignée homozygote non cancéreuse n'est pas compatible avec l'idée que le cancer dépende d'un facteur mendélien

simple, dominant. S'il en était ainsi, les animaux non cancéreux devraient être homozygotes récessifs et comme tels ne pourraient passer la prédisposition au cancer à leur progéniture.

D'autre part, les lignées que nous étudions actuellement se sont montrées beaucoup moins prédisposées au cancer (1,7 à 14,8 %) que les lignées descendant de mères cancéreuses : 47,6 % en moyenne. Cet état de résistance relative bien entendu, ou bien peut être l'expression d'un état réfractaire général contre tous les cancers ou bien son comportement peut se montrer différent vis-à-vis des cancers divers.

Au point de vue génétique ; la première alternative pourrait correspondre à un facteur mendélien simple et la seconde à la multiplicité des facteurs.

En 1941, le même auteur a observé deux cas de cancer de la mamelle chez des souris (mère et fille) appartenant à une lignée dont aucune femelle n'a présenté depuis onze ans une manifestation néoplasique spontanée quelle qu'elle soit.

A ce propos, l'auteur envisage les facteurs susceptibles d'expliquer le changement brusque survenu dans l'organisme d'un de ces animaux et du fait qu'il a été immédiatement transmissible par hérédité doit être considéré comme une mutation génétique. Elle en conclut : « qu'une telle constatation présente un grand intérêt et ouvre une nouvelle possibilité d'expérimentation et de vérification des conceptions théoriques sur l'hérédité aussi bien extra chromosomale que chromosomale ».

LITTLE, en 1929, montre que le cancer n'est pas un caractère mendélien récessif simple. L'auteur analyse les documents fournis par le D^r SLYE et conclut ainsi :

1^o Le cancer de la mamelle se manifeste chez la femelle dans 99,4 % des cas rapportés ;

2^o Il y aurait dans le stock de M. SLYE des souris génétiquement cancéreuses (cancer de la mamelle), mais qui ne développent pas de cancers ;

3^o Le comportement du cancer de la mamelle est compatible avec l'idée que ce cancer a un caractère dominant lié au sexe, il est complètement incompatible avec les affirmations de M. SLYE qui le considère comme un caractère mendélien simple et récessif.

En soulignant la complexité de la question au point de vue génétique, l'auteur ajoute que :

a) Les croisements des parents porteurs de cancers dissemblables produisent beaucoup plus d'individus non cancéreux que les croisements des porteurs de cancers semblables ;

b) Les résultats indiqués ci-dessus montrent que les deux types de croisement sont génétiquement dissemblables ;

c) Ils montrent également que les types différents de cancer dépendent de gènes différents.

L'auteur considère tous ces faits comme une preuve de plus que le cancer n'est pas un caractère mendélien récessif simple.

WELLS, en 1932, en étudiant l'hérédité sur l'apparition du cancer chez les animaux montre qu'on ne peut encore présenter un tableau parfait de la façon dont l'hérédité peut modifier la genèse du cancer spontané chez les animaux, mais on ne peut mettre en doute que, pour un animal qui fera du cancer, on peut, jusqu'à un certain point, prévoir de quelle espèce sera la tumeur et quel sera l'organe intéressé. Il y a des cas où la résistance héréditaire est un facteur si prépondérant que n'importe quelle quantité ordinaire de stimulation ne produira pas de cancer, mais la question est de savoir si ce facteur peut suffire à repousser toutes les attaques de cancérisation.

Les expériences de M. SLYE ont montré que cette susceptibilité se comporte dans les cadres de la théorie de Mendel, comme un caractère dominant, quoique d'autres chercheurs aient observé des faits qu'ils interprètent comme l'évidence du contraire, de sorte que le problème demeure entier.

C'est poser là le problème de cancer héréditaire. Il ne nous est pas permis de prendre position dans le débat.

Gravidité et lactation.

L'absence de gestation entraîne une moindre fréquence de tumeurs : LACASSAGNE en avait conclu qu'une hormone sécrétée probablement par le corps jaune, jouerait un rôle dans la provocation du carcinome mammaire, se comportant comme un facteur

distinct du facteur héréditaire, mais se superposant à lui. Cependant les recherches expérimentales de BARBAUTI SILVA sur des jeunes souris auxquelles il avait injecté l'adénocarcinome d'Ehrlich lui ont montré que la gravidité ralentit ou arrête le développement des tumeurs greffées. Sept à neuf jours après la parturition, le développement de la tumeur reprend son cours normal. Ces phénomènes s'expliquent par l'hyperplasie et par l'augmentation des fonctions du système frénateur, tandis que les glandes sexuelles à action stimulante sont au repos.

Lactation.

Il a été établi par LACASSAGNE que l'adénocarcinome de la souris serait le résultat d'une excitation prolifératrice prolongée exercée par la folliculine sur la glande mammaire.

L'auteur constate que cette hormone passe en abondance dans la glande mammaire pendant la période où elle est charriée par le sang, démonstration facile à faire sur la femme enceinte.

« Le colostrum contient de la folliculine en quantité considérable, au moins égale à celle trouvée dans l'urine. » Il est donc probable que la fluxion mammaire menstruelle s'accompagne également de filtration d'hormone à travers les cellules des conduits glandulaires dans la lumière desquels elle peut alors s'accumuler. Aussi bien il arrive que des mamelles élevées chirurgicalement pour tumeur, contiennent, dans

des formations kystiques un liquide riche en folliculine.

Tout cela tend à établir que certaines femmes présente de la rétention de folliculine dans la totalité de leurs glandes mammaires ou dans un segment. Comme conséquence de l'irritation prolongée de l'épithélium des conduits se produisent : de l'hyper-sécrétion la formation de kystes, puis des végétations épithéliales intra-kystiques. Enfin, éventuellement, des proliférations à tendance infiltrante, et la cancérisation. Telles sont bien les étapes suivies histologiquement dans les mamelles de souris folliculinées.

Certains phénomènes de prolifération mammaire aboutissant à la formation de kystes folliculinées, fort bien observées par GOORMAGLITIGH et AMERLINK, avaient été assimilés par ces auteurs à la maladie de Reclus.

Pour CHEATLE qui a consacré la plus grande partie de son activité scientifique à l'étude des tumeurs de la mamelle, l'analogie entre les modifications de cette glande de la souris sous l'influence de la folliculine et celles observées dans les mamelles de femmes atteintes de maladie de Schimmelbach, ne fait pas de doute et d'après lui, dans 29 % des cas cette dernière affection conduit au carcinome. On sait que cette opinion est extrêmement controversée.

Toujours en recherchant la folliculine dans le coelostrum, LACASSAGNE et W. NYK (1934) observent que :

« des injections de folliculine, faites régulièrement à des souris à partir de la naissance provoquant chez les animaux des deux sexes, le développement et le maintien d'un riche réseau de canaux excréteurs dans

la mamelle. Ces conduits sont progressivement dilatés par un produit analogue à du colostrum qui se condense sous forme de concrétions. Cette irritation prolongée aboutit à peu près infailliblement à la cancérisation de l'épithélium des canaux. Les auteurs ont cherché si la folliculine était présente dans les glandes mammaires de souris antérieurement traitées par des injections de cette hormone.

Les résultats sont restés incertains.

Du colostrum prélevé chez des femmes enceintes, stérilisé par tyndallisation et injecté en trois fois à la dose totale de 1,5 cc. a donné chez nos souris castrées un œstrus caractéristique. Cela prouve la présence d'une quantité considérable de folliculine. Enfin, nous avons recherché l'^{hormone} ~~hormone~~ dans le tissu mammaire de seins prélevés chirurgicalement ; dans le cas d'une femme de 57 ans (épithélioma de la glande mammaire) des sections profondes dans la partie non cancéreuse de l'organe, ont fait sourdre un liquide provenant de l'ouverture de petits kystes qui, injecté à la dose de 1 cc. a provoqué l'œstrus. Les auteurs concluent que « le colostrum contient normalement une quantité certainement très élevée de folliculine. »

Cette hormone peut également être trouvée dans la glande mammaire de femmes atteintes de cancer du sein. En 1938, les expériences de Bittner ont montré que, par le lait de la mère, est transmis au jeune animal un « facteur » d'une importance capitale, en ce qui concerne le développement ultérieur des tumeurs du sein.

C'est ainsi que le pourcentage des tumeurs mammaires chez des souris appartenant à une lignée où ce type de néoplasme est particulièrement fréquent, peut être notablement abaissé si l'on fait nourrir les jeunes femelles par des mères appartenant à une lignée pauci-cancéreuse.

Une observation de LACASSAGNE et DANYSZ, en 1941, vient confirmer les résultats obtenus par BITTNER un cas de carcinome mammaire apparu chez une souris mâle de la lignée 39 (non sujette à cette tumeur) qui avait été allaitée par une femelle de la lignée R III très sujette au cancer.

Ainsi s'explique la prédominance du rôle de la mère dans la transmission héréditaire du carcinome mammaire et d'après laquelle « l'influence maternelle » s'exercerait principalement par l'intervention du lait.

En 1940, BROMAIS, étudiant l'influence de l'allaitement sur le cancer du sein avait conclu que « cette influence tient à des modifications histologiques et non à des altérations hormonales. Il estime qu'un allaitement convenablement conduit et lentement supprimé constitue la meilleure protection contre un éventuel carcinome ultérieur et qu'il faut permettre l'allaitement du côté sain chez les femmes atteintes d'un cancer mammaire unilatéral, cette pratique agissant plutôt pour limiter que pour favoriser l'apparition de récidives ou de métastases ». Nous ne nous attarderons pas à l'étude des diverses expériences qui ont été faites avec les hormones sexuelles, le cancer expérimental n'étant pas du cadre de notre étude.

CONDITIONS ÉTIOLOGIQUES ACCESSOIRES

Transmission par inoculation.

En 1931, REDAELLI et GAETANI ont fait l'étude morphologique, biologique et la culture d'une souche de tumeur spontanée de la souris. Ce néoplasme survenu dans la région mammaire d'une femelle adulte, de structure d'adénocarcinome, se présente comme un sarcome fuso-cellulaire.

La recherche de la filtrabilité est restée négative, mais les auteurs ont obtenu la transmission du néoplasme au moyen de cellules du foie, du poumon et du rein inoculées à des animaux homologues.

Ils concluent en insistant sur la nécessité d'analyser toutes les souches de tumeurs spontanées des animaux aux différents points de vue de leur activité de façon à obtenir une spécification de ces tumeurs, étude qui a une grande importance au point de vue de l'oncologie humaine.

Régime.

HILL en 1933, a considéré l'influence du régime. Voici ce qu'il nous dit : « Il est reconnu qu'une défi-

ciencie de régime chez des gens civilisés est une cause de cancer ».

On a opposé les effets sur les rats de régimes carencés avec des régimes bien choisis. Les régimes défectueux conduisent à des maladies intestinales et pulmonaires, à des papillomes stomacaux, mais n'aboutissent pas à des cancers et jamais cet auteur n'a vérifié que le cancer des animaux avait été provoqué par un régime déficient. MAIRIN et d'autres auteurs ont prétendu qu'un régime de foie et de forme complète engendre la production de tares cancéreuses quand elle est opposée à un régime pauvre en vitamine, mais cela semble être dû aux animaux laissés plus longtemps au régime du foie. Cela n'a pas été confirmé.

En résumé, il n'y a pas de démonstration évidente pour montrer une corrélation quelconque entre le cancer et l'absence, présence ou excès d'aucun constituant diététique spécial.

Couleur de la robe.

En 1934, LITTLE étudiant la couleur de la robe et l'apparition de tumeurs spontanées chez la souris, remarqua que la présence d'un pigment dilué diminue la fréquence des tumeurs mammaires.

Le jaune dilué montre le plus bas pourcentage de ce genre de tumeurs et leur moins grande malignité. Par contre, les albinos présentent les tumeurs les plus malignes que l'on puisse rencontrer.

ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Macroscopie.

Siège. — Chez la souris, le développement des glandes mammaires est relativement tardif.

Chez les nouveau-nés, on ne distingue pas encore à la loupe l'emplacement des futurs mamelons ; ceux-ci n'apparaîtront chez les femelles que dans la deuxième semaine après la naissance, les mâles en restent toujours dépourvus.

Il existe cinq paires de mamelles disposées en deux groupes : trois paires dans les régions inguino-péri-néales.

Les tumeurs apparaissent tantôt cervicales, tantôt inguinales.

Certaines souris ont survécu assez longtemps pour présenter quatre tumeurs occupant les sièges d'élection (axillaires et inguinaux) correspondant aux quatre groupes de glandes mammaires.

D'après BORREL (1903), il s'agit d'un vrai épithélioma qui débute dans les culs-de-sac glandulaires et souvent au niveau du mamelon.

Forme. — La forme de la tumeur dépend de l'évolution, de la déformation par adhérences. Elle est

généralement arrondie ou ovale, quelquefois on est en présence de plaques indurées.

Taille. — Le carcinome mammaire apparaît comme une petite masse, le volume est variable suivant l'évolution. Imperceptible au début, elle devient volumineuse, parfois énorme.

Microscopie.

Nous prendrons comme exemple des aspects histologiques observés, le cas personnel suivant qui est à l'origine du présent travail, souris non sélectionnée provenant d'un élevage hospitalier peu nombreux.

Elle allaitait une portée de six petits quand on s'aperçut qu'elle présentait à la région latérale du cou, assez en arrière, une petite masse saillante qui prit bientôt la taille d'une noisette, puis d'une noix et s'ulcéra. L'animal ne semblait nullement souffrir de sa tumeur, mais l'ulcération nous faisait craindre une infection susceptible de se propager aux autres animaux, la souris fut sacrifiée dès que les petits commencèrent à s'alimenter seuls. La mère les allaitait encore et l'autopsie nous montra qu'elle était gravide de nouveau, un chapelet d'œufs très jeunes apparaissant dans les cornes utérines.

La tumeur cervicale mesure 2 cm. de long et 1 cm. de large ; elle est dense, sous-cutanée et seule sa partie toute superficielle appartient à la zone ulcérée.

La pression ne fait pas sourdre du lait, il n'y a du reste pas de cavités visibles à l'œil nu et la tranche de section est homogène, assez lisse, relativement molle comparée à celle d'un cancer mammaire humain.

Les coupes histologiques montrent qu'il s'agit d'une tumeur lobulée, très dense, divisée ou une série de logettes alvéolaires par des travées conjonctives grêles creusées de rares vaisseaux. Les logettes sont presque emplies par des cellules petites et sombres, ovoïdes qui limitent au centre une petite cavité glanduliforme. Cette image, fréquemment rencontrée dans les adénocarcinomes mammaires de la souris, n'a de particulier que la teinte très sombre des cellules et leur forme souvent lancéolée qui rappelle un peu celle des formations myoépithéliales ; c'est cependant bien l'assise interne qui prolifère comme en témoigne la présence par places d'une assise externe intacte.

Le fait que nous croyons intéressant à signaler est la présence sur une autre glande mammaire du même animal, de lésions hyperplasiques importantes kystiques, avec une grosse hypertrophie du tissu conjonctif de charpente, ces lésions sont d'aspect dystrophique, rappelant les fibromes kystiques du type Reclus.

Elles ne comportent aucun facteur histologique de malignité.

La coexistence de deux lésions aussi bien caractérisées et aussi dissemblables sur deux glandes voisines a été une simple découverte d'examen.

La dystrophie demeure localisée à une seule mamelle, et cette mamelle non néoplasique n'est pas non plus en lactation comme ses voisines ; un même trouble de la réceptivité locale peut-il être à l'origine des deux lésions, fibrose kystique et cancer, ce serait dépasser le cadre de cette description que de vouloir en décider.

Signalons pour terminer que l'autopsie n'a montré chez cet animal aucune métastase viscérale de la tumeur mammaire.

LÉSIONS ASSOCIÉES. MÉTASTASES

BORREL avait observé (1903) que chez la souris la métastase ganglionnaire est rapide et évolue en même temps que la tumeur principale.

Les métastases sont fréquentes, presque toujours pulmonaires reproduisant soit dans les ganglions, soit dans le poumon, la structure de la tumeur principale.

La métastase pulmonaire est exclusivement intravasculaire, intraveineuse.

Si on laisse évoluer les tumeurs spontanées jusqu'à cachexie complète, la tumeur devient quelquefois énorme, plus grosse que la souris elle-même, souvent elle s'ulcère et à l'autopsie on trouve presque toujours des métastases dans le poumon.

CLASSIFICATION DES TUMEURS

Dans notre étude anatomo-pathologique, nous avons présenté le type d'épithélioma glandulaire, mais, il existe d'autres types de tumeurs, bien que l'opinion classique admette que les cancers mammaires de la souris sont identiques. Contrairement à cette opinion, NICOD (J.-L.) 1937, dans son essai de classification des cancers spontanés de la glande mammaire chez la souris blanche, estime que les cancers mammaires de la souris ne sont pas identiques.

En se basant sur 452 tumeurs spontanées qu'il a étudié personnellement, il propose la classification suivante où il distingue les épithéliomas fondamentaux et ceux à formes évolutives.

Les épithéliomas fondamentaux comprenant les épithéliomas glandulaires et les épithéliomas atypiques.

1^o *Les épithéliomas glandulaires* (que nous étudions ici) sont du type simple tubuleux ou à variété kystique ou hémorragique) ou du type dendritique.

2^o *Les épithéliomas atypiques* réalisant le type trabéculaire ou alvéolaire, à variété pseudo-kystique ou hémorragique et le type à cellules fusiformes (sarco-

matoïde) que l'on a souvent confondu avec un sarcome véritable. Les formes évolutives sont représentées par l'épithélioma à évolution malpighienne (variété adénocancéroïde de Jansen ou variété trichocholéome de Tentaehlaender. Ainsi, en dehors de la tumeur mixte, du squirrhe vrai et surtout de l'épithélioma endocrinien muqueux, on peut dire que l'on constate chez la souris la plupart des types de cancers mammaires observés chez la femme.

D'après les données histologiques, certains auteurs comme HEINKELE (1936) ont fait des mensurations du noyau des cellules dans le cancer mammaire de la souris.

Le diamètre des cellules de la glande mammaire en lactation est en moyenne de 5 à 5,6 μ ; dans un adénocancer spontané, le diamètre des cellules était sensiblement le même qu'au niveau de la mamelle en lactation, dans deux autres tumeurs également spontanées, il était nettement inférieur.

En résumé, il est impossible de tirer des variations volumétriques du noyau des tumeurs mammaires de la souris des conclusions sur les propriétés et la nature de celles-ci, bien au contraire, on est obligé d'admettre que les variations du volume des noyaux cellulaires, suivant le passage examiné sont conditionnées d'une part par des facteurs propres aux tumeurs elle-mêmes, mais qu'il faut l'avouer, nous ignorons totalement.

ÉVOLUTION CLINIQUE. TRANSMISSION

Chez la souris, d'après BORREL, il s'agit d'un vrai épithélioma qui débute dans les culs-de-sac glandulaires et souvent au niveau des mamelons. La croissance de ces tumeurs est rapide.

En 1935, LACASSAGNE observe que fréquemment, il y a formation de kystes ayant tendance à devenir multiloculaires et hémorragiques. La différenciation des cellules, la vascularisation, le développement des travées conjonctives interlobulaires varient également. Presque toujours simultanément ou successivement au cours de l'évolution les tumeurs présentent les différents aspects : papillaire, adénomateux, carcinomateux, alvéolaires (simple, kystique ou hémorragique). On observe la multiplicité fréquente des tumeurs, qui a même suscité des discussions sur l'origine multicentrique ou métastatique des localisations successives dans les différents territoires mammaires.

La proportion de ces carcinomes multiples estimée à 12 % par APOLANT, 15 % par MURRAY, 17 % par HAALAND, 34 % par Simoes RAPOSO.

A quelques semaines d'intervalle, des tumeurs nouvelles apparaissent, tantôt cervicales, tantôt inguinales. Certaines souris ont survécu assez longtemps pour

présenter quatre tumeurs occupant les sièges d'élection (axillaires et inguinaux) correspondant aux quatre groupes de glandes mammaires qui avaient acquis chez ces animaux un développement notable.

Les survies varient de 1 mois 1/2 à 3 mois depuis l'apparition de la lésion jusqu'à la mort. Les animaux succombent à la suite d'infection après ulcération du cancer devenu énorme ou du fait de métastases.

THÉRAPEUTIQUE

Traitement médicamenteux.

STRONG, en 1939, nous donnait le résultat de son essai de liquéfaction des tumeurs spontanées de la glande mammaire chez des souris par l'heptylaldéhyde.

Des souris cancéreuses d'une lignée spontanément sujette au carcinome mammaire ont été traitées avec la fraction à bas point d'ébullition de l'huile de Wintergram ou heptylaldéhyde, cette substance étant ajoutée à la nourriture habituelle des animaux. On constata une liquéfaction accentuée d'un grand nombre de tumeurs, liquéfaction allant, dans certains cas, jusqu'à un affaissement complet de la tumeur. Celle-ci reprend son évolution en cas d'interruption du traitement et après la récurrence, une reprise du traitement se montre beaucoup moins efficace.

Si après qu'on a obtenu la régression de la tumeur le traitement est maintenu aucune récurrence n'est observée. Des essais analogues où fut utilisé un mélange d'huile de Wintergram et de salicylate se sont, d'après l'auteur, montrés plus concluants encore.

Sans donner à ces résultats une extension encore tout à fait prématurée, STRONG estime pouvoir affirmer

que certaines tumeurs des souris peuvent être expérimentalement modifiées et à un degré assez considérable par certains produits dont le mécanisme d'action demeure d'ailleurs indéterminé. En 1940-41, STRONG fait une tentative de contrôle du cancer mammaire spontané de la souris par l'aldéhyde heptylique bisulfite de Na.

L'aldéhyde heptylique *per os* ou par voie sous-cutanée permet d'obtenir un arrêt de la croissance des tumeurs mammaires spontanées de la souris, leur liquéfaction et parfois leur disparition complète.

Les inconvénients de la voie orale, sont l'amertume du produit et ceux de la voie sous-cutanée sont les eschares qui se produisent. L'addition de bisulfite de soude le stabilise, le rend soluble dans l'eau et il est bien mieux toléré par les tissus de la souris.

Les expériences de l'auteur montrent que les doses injectées doivent être au moins de 6 mgr. par jour. En cherchant à isoler l'agent inhibiteur actif de l'huile de gaulthéria, on a pu montrer qu'il était contenu dans la fraction de celle-ci possédant un point d'ébullition peu élevé. Cette fraction s'est montrée capable de provoquer un ralentissement de la croissance des tumeurs et de provoquer leur régression complète chez 4 des 34 animaux étudiés.

Elle accrut, en outre, la survie des souris après l'apparition du cancer et provoqua des altérations dans la structure de la tumeur (ramollissement, puis

liquéfaction complète). Etant donné que l'heptylal-déhyde est un constituant de cette fraction l'effet de ce corps sur l'évolution des néoplasmes mammaires spontanés de la souris fut étudié administré avec le régime alimentaire, il amena une régression complète des tumeurs chez six des vingt cinq souris en expérience.

La liquéfaction et la régression des tumeurs ne se produisirent jamais chez 120 témoins.

La chimiothérapie peut donc éventuellement contrôler l'évolution des tumeurs spontanées au moins chez la souris.

En 1930, BRAUMSTEIN en se basant sur les résultats de ses recherches antérieures (action anti-cancéreuse de la rate provenant des animaux immunisés par la bouillie de tumeurs et les trois séries d'expériences suivantes l'auteur cherche à démontrer qu'il existe dans la rate normale deux substances différentes pour la défense contre le cancer : la première se trouve dans la rate normale, elle empêche la fixation et la croissance des cellules tumorales, la deuxième est un anticorps spécifique se développant dans la rate d'un organisme atteint de cancer et pouvant détruire les cellules cancéreuses.

Dans la première expérience, 3 injections intrapéritonéales de 0 cc. 5 de sang provenant de souris cancéreuses ont été faites tous les deux jours à vingt souris normales.

Huit jours plus tard, les rates ont été enlevées aux

dix-sept animaux survivants immunisés, leur suc obtenu par pression était injecté sous la peau quatre fois (0 cc. 5 tous les deux jours), à six souris avec tumeurs bien développées. La croissance de celles-ci a été nettement arrêtée, les tumeurs étaient moitié moins grandes que chez les animaux témoins et l'examen microscopique a montré une désagrégation et une nécrose des cellules cancéreuses.

Dans la 2^e expérience, une injection intra-péritonéale de bouillie de cancer du sein humain et 3 injections sous-cutanées de sang de personnes cancéreuses ont été faites à une chèvre chez laquelle une ablation consécutive de la rate, du thymus et de la moelle osseuse a été faite pour obtenir différents extraits (glycérinés, alcoolique et par pression). Des groupes de cinq souris ont été inoculés avec le mélange d'un de ces extraits et une bouillie de tumeurs de souris.

Tandis que les tumeurs se sont développées chez des animaux témoins et les animaux ayant reçu le suc obtenu par pression, il n'y a eu qu'une seule tumeur chez les dix animaux des deux autres groupes.

Dans la 3^e expérience, 3 injections intra-péritonéales de 5 cc. de bouillie de tumeur de la souris et 3 injections sous-cutanées de 0 cc., 5 de sang de souris cancéreuses ont été faites à deux lapins ensuite ablations de rates, thymus et moelle osseuse pour obtenir un extrait qui était injecté à 6 souris normales (dose 0 cc. 2), ensuite greffées. La tumeur ne se développa pas chez 3 animaux ; il y a eu de petites tumeurs chez les deux autres et une tumeur avec les

dimensions habituelles. Les témoins ont eu tous de grosses tumeurs.

Les tumeurs se sont également développées après 12 jours chez les animaux apparemment immunisés donc immunité passagère, une inhibition de la croissance est cependant nettement visible.

Il se produit, par conséquent, une action nette non seulement sur les tumeurs homologues, mais aussi sur les tumeurs hétérologues et d'une autre espèce à la suite d'une immunisation par la bouillie de tumeurs et de sang cancéreux, aussi l'immunisation d'une chèvre avec une tumeur humaine a permis d'obtenir des extraits actifs contre le cancer des souris.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

En 1916, LATHROP et LOEB constatèrent que l'ablation des ovaires réduit considérablement le pourcentage de fréquence du cancer dans une lignée connue de souris, mais à condition que l'opération soit pratiquée avant le 6^e mois.

En 1927, CORI étudiant l'influence de l'ovariectomie sur le développement spontané du cancer mammaire de la souris, reprit les recherches de LATHROP et LOEB. Il constata que si chez des souris femelles de moins de 22 jours on pratique l'ovariectomie, on ne voit jamais apparaître d'adénocarcinome du sein chez ces animaux. Cette tumeur se développe, au contraire, chez 78,5 % des témoins, de même âge et d'hérédité cancéreuse analogue. Il semble bien d'ailleurs, que cette influence de la castration ovarienne sur les tumeurs du sein soit spécifique et n'empêche pas le développement d'autres types de tumeurs. L'auteur, en effet, a vu à 3 reprises différentes des sarcomes fuso-cellulaires apparaître chez des animaux sans ovaires.

La castration pratiquée chez des souris âgées de 2 à 6 mois n'empêche pas le développement complet des cancers du sein, mais réduit encore très sensible-

ment leur pourcentage d'apparition par rapport à celui des témoins quant à la castration après le 6^e ou 7^e mois, elle reste sans effet, au point de vue de la fréquence et même de l'évolution des tumeurs de la mamelle. Ces expériences permettent de penser que le carcinome spontané du sein chez la souris est dû à une disposition organique héréditaire qui reste latente en l'absence de la fonction ovarienne, mais qui devient manifeste lorsqu'une certaine quantité d'hormone a sensibilisé en quelque sorte le tissu mammaire.

CONSÉQUENCES THÉRAPEUTIQUES

La confirmation du fait que la pathogénie de certains cancers du sein coexisterait en une rétention de folliculine dans la glande pourrait ouvrir une voie à la prophylaxie contre ce néoplasme si fréquent et dont la thérapeutique est si décevante. ADAIR et PACK, qui admettent avec beaucoup de pathologistes le rôle de la stase lactée dans l'étiologie du cancer de la mamelle chez la femme ont proposé une aspiration de ces produits par une pompe électrique.

Au lieu de ce traitement mécanique, dit LACASSAGNE (1935) ne peut-on fonder un espoir soit sur l'action d'une hormone antagoniste de la folliculine, soit sur une hormone galactogène qui permettrait d'assurer à volonté l'évacuation des produits cycliquement déversés dans la glande mammaire. Il y aura peut-être un jour, dans cette voie, possibilité d'un traitement prophylactique, à instituer chez les sujets héréditairement prédisposés au carcinome mammaire.

CONCLUSIONS

1^o Le carcinome mammaire spontané se manifeste chez les souris femelles avec une fréquence extrême, il est exceptionnel chez le mâle ;

2^o Son éclosion est favorisée par l'état de gravidité et de lactation ;

3^o Ce carcinome donne presque toujours des métastases, soit ganglionnaires, soit pulmonaires ;

4^o Nous apportons l'observation inédite d'un adénocarcinome mammaire chez une souris lactante. La tumeur coexistait avec des lésions fibro-kystiques simples d'une autre mamelle ;

5^o A propos de cette observation, nous apportons un résumé succinct des considérations étiopathogéniques et thérapeutiques recueillies dans la littérature récente.

Vu : le Président de la thèse,
R. LEROUX.

Vu : le Doyen,
A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BARBAUTI-SILVA. — Influence de la gravidité et de la parturition sur le développement de l'adéno-carcinome expérimental (*Annali Ostetricia e Ginecologia*. Milan, 1929, 51, n° 7, p. 980-999).
- BRAUNSTEIN (A.). — Zur frage der Krebsmetastasen in der Milz. *Zeitschr. f. krebfsch.* Berlin, 5 juin 1930, 32, n°s 1-2, p. 119-125.
- BORREL (A.). — Epithélioma de la souris dans Epithélioses infectieuses et Epithéliomas (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XVII, 1903, p. 81).
- BROMÉRO. — Influence de l'allaitement sur le cancer du sein. *Arch. f. klin. chir.* Berlin, 21 sept. 1938, p. 147-149.
- BORREL. — Filaires et adéno-carcinome. *C. R. Soc. Biol.*, 21 déc. 1928, 99, n° 37, p. 1862-1865.
- BURUS, MOSKOP-SNATZEFF et LOEB. — Sur la relation entre la fréquence du cancer de la mamelle et la nature du cycle sexuel dans plusieurs lignées de souris. *Am. Journal of cancer*. N. Y., janv. 1936, 26, n° 1, p. 56-58.
- BITTNER (John J.). — Tumeurs mammaires chez la souris en rapport avec l'allaitement. *Am. J. Cancer*, N. Y., juillet 1937, 30, n° 3, p. 530-538.
- CORI (Carl. F.). — Influence de l'ovariectomie sur le développement spontané du cancer mammaire de la souris. *Journ. Exp. Méd.*, New-York, 1927, 45, n° 6, p. 983-991.
- DOBROVOLSKAÏA-ZAVADSKAÏA. — Apparition d'un cancer spontané chez deux souris d'une lignée non cancéreuse, lignée

XXX. *C. R. Soc. Biol.* Paris, mai 1941, 135, nos 9-10, p. 721-724.

- L'âge du cancer chez la souris. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 6 juin 1931 (2), p. 568-571.
- La fréquence des cancers chez les souris procréées par des mères cancéreuses. *C. R. Soc. Biol.* Paris, 5 juin 1931, 107, n° 18, p. 466-469.
- Efficacité de la sélection en vue de l'élimination des facteurs héréditaires responsables du cancer spontané dans une lignée de souris (*C. R. Soc. Biol.* Paris, 23 oct. 1937, 126, n° 26, p. 287-289.
- Sur la transmission héréditaire de la non prédisposition au cancer de la mamelle chez la souris (*C. R. Soc. de Biol.*, 1934, LXXV, p. 113.

HILL (Sir Léonard). — Spontaneous tumours in mice. Influence of dist and age. *Lancet*. Londres, 2 mai 1931, 220, n° 5618.

LITTLE (C. C.). — Preuve que le cancer n'est pas un caractère mendélien récessif simple. *Journ. Cancer Research*. N. Y., mars 1928, 12, n° 1, p. 30.

LACCASSAGNE (A.). — Un cancer d'origine hormonale : l'adénocarcinome mammaire de la souris. *Paris médical*, 1935, t. XXXV, p. 233.

LACCASSAGNE (A.) et DAMPZ. — Importance du rôle joué par l'allaitement dans la production du carcinome mammaire chez la souris. *C. R. Soc. Biol.* Paris, juill. 1941, 135, n° 13-14, p. 1130-1132.

LACCASSAGNE et NYKA (W.). — A propos d'une pathogénie de l'adénocarcinome mammaire : recherche de la folliculine dans le colostrum. *C. R. Soc. de Biol.*, 1934, t. XVI, p. 884.

LITTLE (C. C.). — La relation entre la couleur de la robe et l'apparition de tumeurs spontanées chez la souris. *Journ. exper. Med.* N. Y., fév. 1934, 59, n° 2, p. 229-250.

NICOD (J. L.). — Essai de classification des cancers spontanés de la glande mammaire chez la souris blanche. *Bull. Assoc.*

fr. par l'étude du cancer. Paris, déc. 1936, 25, n° 6, p. 743-758.

STRONG (L. C.). — La répartition de l'âge de 1.250 carcinomes spontanés de la glande mammaire chez les souris femelles de la lignée A. *Am. J. Cancer*. N. Y. juil. 1937, 30, n° 3, p. 527-529.

— L'âge d'apparition de cancers mammaires spontanés chez des souris de la souche A. *Zeitscher. f. krebsforsch.*, Berlin, 28 août 1937, 46, n° 4, p. 272-283.

— The genetic appearance of spontaneous carcinoma of the mammary gland in the C₃H mice. *Am. J. of cancer*, 1935, 3, p. 599.

— La liquéfaction des tumeurs spontanées de la glande mammaire chez des souris par l'heptylaldéhyde. *Am. J. Cancer*. N. Y., mars 1939, 35, n° 3, p. 401-407.

— Further approach toward control of spontaneous cancer of mammary gland in mice by heptyl aldehyde sodium bisulfite. *Proceed Soc. experim. Biol. a Med.*, N. Y., avril 1940, 43, n° 4, p. 634-637.

SLYE (Maud). — The relation of heredity et l'apparition du cancer. *Radiology, Nouvelle-Orléans*, oct. 1937, 29, n° 4, p. 406-433.

— L'hérédité dans le cancer. *Bull. assoc. fr. pour étude du cancer*. Paris, fév. 1937, 26, n° 2, p. 138-153.

WELLS (H. Gideon). — The influence of heredity on the occurrence of cancer in animals. *Ann. int. Med.*, 1934, 4, p. 676.
